

貯法：室温保存
有効期間：3年

	0.25 μg	0.5 μg
承認番号	22500AMX01112	22500AMX01113
販売開始	1994年7月	1994年7月

活性型ビタミンD₃製剤

劇薬

カルシトリオールカプセル

カルシトリオールカプセル0.25 μg「NIG」

カルシトリオールカプセル0.5 μg「NIG」

Calcitriol Capsules

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

高カルシウム血症又はビタミンD中毒症状を伴う患者〔血清カルシウム値を更に上昇させる。〕 [8.1、8.2 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	カルシトリオール カプセル0.25 μg「NIG」	カルシトリオール カプセル0.5 μg「NIG」
有効成分	1カプセル中： カルシトリオール 0.25 μg	1カプセル中： カルシトリオール 0.5 μg
添加剤	中鎖脂肪酸トリグリセリド、 エタノール (カプセル本体) ゼラチン、 グリセリン、D-ソルビトール、 ポリソルベート80、酸化チタン	中鎖脂肪酸トリグリセリド、 エタノール (カプセル本体) ゼラチン、 グリセリン、D-ソルビトール、 ポリソルベート80、赤色102号、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名	カルシトリオール カプセル0.25 μg「NIG」	カルシトリオール カプセル0.5 μg「NIG」
色・剤形	白色～淡黄白色のオバール形の軟カプセル剤で、内容物は無色～淡黄色の粘性の液	淡赤色のオバール形の軟カプセル剤で、内容物は無色～淡黄色の粘性の液
外形	 	 
長径	9.0mm	9.0mm
短径	6.0mm	6.0mm
質量	約185mg	約185mg
識別コード (PTP)	TYK 220	TYK 221

4. 効能又は効果

○骨粗鬆症

○下記疾患におけるビタミンD代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、しづれ、テナニー、知覚異常、筋力低下、骨痛、骨病変等）の改善

慢性腎不全
副甲状腺機能低下症
クル病・骨軟化症

6. 用法及び用量

（効能共通）

本剤は患者の血清カルシウム濃度の十分な管理のもとに投与量を調節する。

（骨粗鬆症）

通常、成人にはカルシトリオールとして1日0.5 μgを2回に分けて経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

（慢性腎不全）

通常、成人1日1回カルシトリオールとして0.25～0.75 μgを経口投与する。ただし、年齢、症状により適宜増減する。

（副甲状腺機能低下症、その他のビタミンD代謝異常に伴う疾患）

通常、成人1日1回カルシトリオールとして0.5～2.0 μgを経口投与する。ただし、疾患、年齢、症状、病型により適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 過量投与を防ぐため、本剤投与中、血清カルシウム値の定期的測定を行い、血清カルシウム値が正常域を超えないよう投与量を

調節すること。[2、9.7.1、10.2 参照]

8.2 高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬により血清カルシウム値が正常域に達したら、減量して投与を再開すること。[2、10.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高リン血症のある患者

リン酸結合剤を併用し、血清リン値を下げる。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析中の患者

マグネシウム含有製剤との併用に注意すること。腎よりのマグネシウムの排泄が低下している。[10.2 参照]

9.5 妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で催奇形作用が報告されている。ラットで、胎児の化骨遅延(5.0 μg/kg/日)、新生児の骨格異常(0.02 μg/kg/日)、骨格変異(0.3 μg/kg/日)が、ウサギで、胎児の臍ヘルニア(0.04 μg/kg/日以上)、四肢異常等の複合奇形(0.08 μg/kg/日以上)が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)でわずかに乳汁中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 小児に投与する場合には、血清カルシウム値など観察を十分に行いながら少量から投与を開始し、漸増投与するなど、過量投与にならないよう慎重に投与すること。幼若ラット経口投与における急性毒性は成熟ラットに比べ強くあらわれている。[8.1 参照]

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

用量に注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール等 [8.1、8.2 参照]	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	作用が相互に増強される。
* PTH製剤 テリバラチド等 PTHrP製剤 アバロバラチド酢酸塩 [8.1、8.2 参照]		相加作用による。
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム等 [8.1、8.2 参照]		本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
* マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム等 [9.2.1 参照]	高マグネシウム血症があらわれるおそれがある。	他のビタミンD誘導体と同様に腸管でのマグネシウムの吸収を促進させると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
*マグネシウムを含有する製剤 酸化マグネシウム 炭酸マグネシウム 等 [9.2.1 参照]	ミルク・アルカリ症候群（高カルシウム血症、高窒素血症、アルカリロース等）があらわれるおそれがある。	血中マグネシウムの増加により代謝性アルカリーシスが持続するため、尿細管でのカルシウム再吸収が増加する。
ジギタリス [8.1、8.2 参照]	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれるおそれがある。	血清カルシウムの濃度が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
消化器	嘔気、下痢、食欲不振、便秘、嘔吐、胃不快感	胃痛、口渴、腹部不快感、心窓部痛、腹部膨満感、口内炎	
精神神経系		いらいら感、不眠、頭痛	
循環器		動悸	
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇		
腎臓	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、血中尿酸上昇		
皮膚	そう痒感	蕁麻疹、発疹、皮膚乾燥	
眼		結膜充血	
骨			関節周囲の石灰化（化骨形成）
その他		筋力感、倦怠感、背部痛、カルシウム沈着、熱感、発熱、胸痛、月経不順、鼻出血、尿路結石、顔面潮紅、腰痛、下肢痛、四肢の冷え、浮腫	

注) 高カルシウム血症に基づくと思われる症状が多いので、このような症状があらわれた場合には、血清カルシウム値を測定することが望ましい。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縫隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与 (健康成人)

健康成人2例にカルシトリオールとして $2.0\mu\text{g}$ を単回経口投与したとき、カルシトリオールの半減期は16.2時間であった¹⁾。

健康成人6例にカルシトリオールとして $0.5\mu\text{g}$ を単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は投与後4~8時間で最高に達し、投与後24時間で投与前値に復した²⁾（外国人データ）。

〈血液透析を受けていない慢性腎不全患者〉

血液透析を受けていない慢性腎不全患者6例にカルシトリオールとして $2.0\mu\text{g}$ ^{注1)}を単回経口投与したとき、カルシトリオールの血中濃度は健康成人4例に $2.0\mu\text{g}$ を単回経口投与したときに比べ、最高血中濃度の低下と消失時間の延長が認められた³⁾（外国人データ）。

〈透析患者〉

透析患者3例にカルシトリオールとして $4.0\mu\text{g}$ ^{注1)}を単回経口投与したとき、カルシトリオールの半減期は21.9時間である¹⁾。

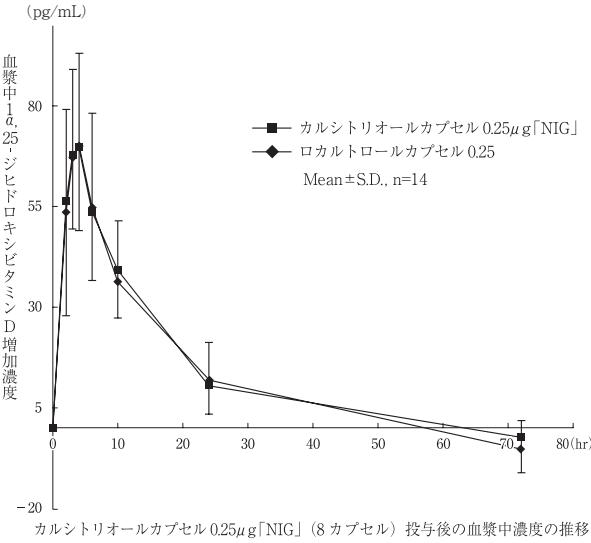
16.1.2 生物学的同等性試験

カルシトリオールカプセル $0.25\mu\text{g}$ 「NIG」又はカルシトリオールカプセル $0.5\mu\text{g}$ 「NIG」とロカルトロールカプセル 0.25 又はロカルトロールカプセル 0.5 をクロスオーバー法により、それぞれカルシトリオールとして $2.0\mu\text{g}$ を健康成人に空腹時単回経口投与し、増加した血漿中 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンD濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

〈カルシトリオールカプセル $0.25\mu\text{g}$ 「NIG」〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0~72} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
カルシトリオールカプセル $0.25\mu\text{g}$ 「NIG」	1156.83 ± 369.38	76.11 ± 20.36	3.21 ± 0.80	16.32 ± 16.92
ロカルトロールカプセル 0.25	1144.43 ± 383.37	75.29 ± 19.63	3.21 ± 0.80	10.00 ± 5.15

(Mean±S.D., n=14)

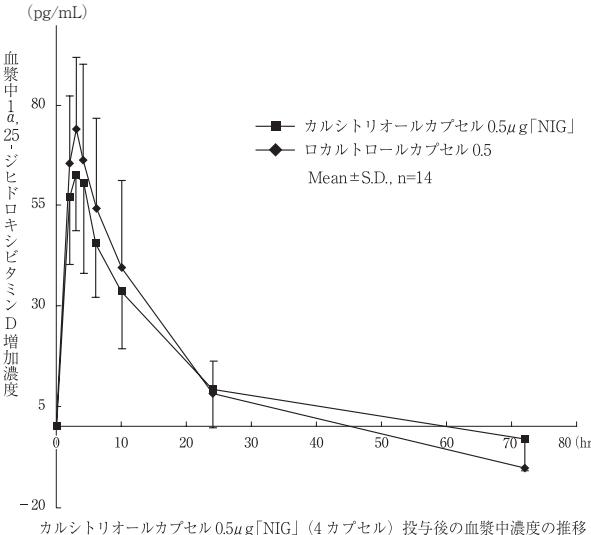


Mean±S.D., n=14

〈カルシトリオールカプセル $0.5\mu\text{g}$ 「NIG」〉

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0~72} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
カルシトリオールカプセル $0.5\mu\text{g}$ 「NIG」	1017.68 ± 455.51	73.06 ± 16.84	3.21 ± 0.89	11.36 ± 5.63
ロカルトロールカプセル 0.5	1059.78 ± 481.39	78.29 ± 15.26	3.36 ± 1.08	7.39 ± 4.10

(Mean±S.D., n=14)



Mean±S.D., n=14

16.3 分布

ラット（SD系）に ^{3}H -カルシトリオールとして $0.4\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回経口投与したとき、投与後4、24、72時間目の放射活性は消化管で最も高く、次いで肝臓、腎臓に血液よりも高い放射活性が認められた⁵⁾。なお、 ^{3}H -カルシトリオールとして $0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を21日間連続経口投与した後の代謝物の組織残存性は低かった⁶⁾。

16.4 代謝

ラット（SD系）においてカルシトリオールの代謝物として、胆汁中に $1\alpha,24,25$ -(OH) $_{3}\text{D}_{3}$ 、 $1\alpha,25$ -(OH) $_{2}\text{D}_{3}$ -26,23-lactone、 $1\alpha,25,26$ -(OH) $_{3}\text{D}_{3}$ 及びこれらの抱合体が検出された⁵⁾。

16.5 排泄

健康成人2例に ^{3}H -カルシトリオールとして $1.0\mu\text{g}$ を単回経口投与したとき、24時間以内に尿中に投与放射能の約10%が排泄された⁷⁾。健康成人7例に ^{3}H -カルシトリオールとして 580pmol （ $28\sim 2,320\text{pmol}$ ）を単回静脈内投与^{注2)}したとき、投与後6日までに投与放射能の16%及び49%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された⁸⁾（外国人データ）。

- 注1) 本剤の慢性腎不全において承認された用法及び用量は1日0.25~0.75 μgを経口投与である。
注2) 本剤の承認された用法及び用量は1日0.25~2.0 μgを経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カルシトリオールはビタミンD₃の生体内活性代謝体である。したがって、肝臓及び腎臓における水酸化を受けることなく、カルシトリオール自体が腸管においてカルシウムの吸収を促進し、腎臓においてカルシウムの再吸収を促進することにより血清カルシウム値を上昇させる。また、破骨細胞、骨芽細胞を活性化させて骨代謝回転を改善し、骨形成を促進する。

18.2 腸管からのカルシウム吸収促進作用

ビタミンD欠乏ラット、腎摘除ラット及び副甲状腺摘除ラットを用いた腸管輸送能試験の結果、カルシウムの吸収促進作用及び血清カルシウム値の上昇が認められた^{9)~11)}。

18.3 腎臓におけるカルシウム再吸収促進作用

ビタミンD欠乏食で飼育した副甲状腺摘除ラットを用いた腎クリアランス試験の結果、腎におけるカルシウム再吸収の促進が認められた¹²⁾。

18.4 骨代謝回転改善作用

18.4.1 ヒト骨髄細胞の培養系で、濃度依存的な多核細胞の形成が認められた¹³⁾。

18.4.2 ラットの骨肉腫由来細胞(ROS)を用いた実験において、骨芽細胞に直接作用しオステオカルシンの合成を促進することが認められた¹⁴⁾。

18.4.3 12ヵ月齢ラットにおいて大腿骨皮質及び海綿骨質量の増加が認められた¹⁵⁾。

18.4.4 骨粗鬆症モデルラット(卵巣摘除老齢ラット)において骨形成、とくに骨外膜性骨形成が認められた¹⁶⁾。

18.4.5 肝障害、慢性腎不全、副甲状腺機能低下症、クル病(骨軟化症)等の疾患モデル動物(ラット)において、血液生化学・骨組織学的効果が認められた^{9)~11)、17)、18)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:カルシトリオール(Calcitriol)

化学名: (5Z,7E)-9,10-Seco-5,7,10(19)-cholestatriene-1 α ,3 β ,25-triol

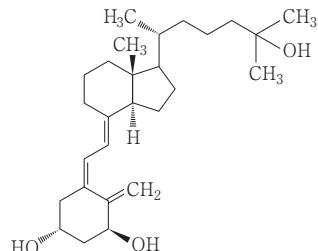
分子式: C₂₇H₄₄O₃

分子量: 416.64

融点: 118~122°C

性状: 白色の結晶又は結晶性の粉末である。エタノール(99.5%)に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。空気、熱又は光により変化する。

化学構造式:



20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

22. 包装

〈カルシトリオールカプセル0.25 μg 「NIG」〉

100カプセル [10カプセル(PTP) × 10]

〈カルシトリオールカプセル0.5 μg 「NIG」〉

100カプセル [10カプセル(PTP) × 10]

23. 主要文献

- 1) 痢田実, 他. 薬理と治療. 1983; 11 (10) : 4305-11.
- 2) Levine BS, et al. J Lab Clin Med. 1985; 105 (2) : 239-46.
- 3) Papapoulos SE, et al. Clin Sci (Lond). 1982; 62 (4) : 427-9.
- 4) 社内資料: 生物学的同等性試験
- 5) 富澤宏樹, 他. 応用薬理. 1984; 27 (4) : 737-53.
- 6) 富澤宏樹, 他. 応用薬理. 1984; 27 (4) : 755-62.
- 7) Mawer EB, et al. Lancet. 1976; 1 (7971) : 1203-6.
- 8) Gray RW, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1978; 46 (5) : 756-65.
- 9) 桑原俊一, 他. 応用薬理. 1984; 28 (1) : 11-22.
- 10) Walling MW, et al. Arch Biochem Biophys. 1977; 182 (1) : 251-7.
- 11) Rizzoli R, et al. Am J Physiol. 1977; 233 (3) : E160-4.
- 12) 山本通子. Prog Med. 1985; 5 (6) : 1621-5.

- 13) MacDonald BR, et al. Endocrinology. 1987; 120 (6) : 2326-33.
- 14) Price PA, et al. J Biol Chem. 1980; 255 (24) : 11660-3.
- 15) Larsson SE, et al. Clin Orthop Relat Res. 1977; (127) : 228-35.
- 16) 松井清明, 他. 日本骨代謝学会雑誌. 1983; 1 (2) : 203-8.
- 17) 井上旬二, 他. 日本骨代謝学会雑誌. 1984; 2 (1) : 78-87.
- 18) 桑原俊一, 他. 応用薬理. 1984; 28 (1) : 45-54.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター

〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21

TEL (0120) 517-215

FAX (076) 442-8948

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **日医工岐阜工場株式会社**
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21

** 26.2 販売元

 **日医工株式会社**
NICHIKO 富山市総曲輪1丁目6番21